

Source: [Legal](#) > [Area of Law - By Topic](#) > [Patent Law](#) > [Patents](#) > [U.S. Patents, European Patents, Patent Abstracts of Japan and PCT Patents](#) [\[i\]](#)

Terms: [jp 2223513](#) ([Edit Search](#))

Select for FOCUS™ or Delivery

01329380 02223513

COPYRIGHT: 1990, JPO & Japio

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

02223513

[Access PDF of Official Patent.](#) (Note: Cost incurred in a later step)

The Adobe Acrobat Reader must be installed on your computer to access Official Patent text.
If you do not have this FREE reader, you can download it now from www.adobe.com

September 5, 1990

GRANULE OR ORAL COMPOSITION FOR MULTIPARTICULATE CONTROLLED-RELEASE

INVENTOR: GROENENDAAL JAN WILLEM; VORK EDOALDUS; DE RONDE HENDRIKUS ADRIANUS G

APPL-NO: 01329380

FILED-DATE: December 19, 1989

PRIORITY: December 20, 1988 - 88 88202983, European Patent Office (EP)

ASSIGNEE-AT-ISSUE: GIST BROCADES NV

PUB-TYPE: September 5, 1990 - Un-examined patent application (A)

PUB-COUNTRY: Japan (JP)

IPC-MAIN-CL: A 61K009#16

IPC ADDL CL: A 61K009#22, A 61K031#29, A 61K031#555, A 61K031#57, A 61K031#60

CORE TERMS: compound, dispersant, resistant, intestine, granules, acid, lower part, corticosteroid, biologically, composition, compounded, medicine

ENGLISH-ABST:

PURPOSE: To efficiently and effectively produce the subject granules suitable for the lower part of intestines by mixing a solid dispersant with water-insoluble carrier particles when a biologically active compound is compounded in a solid dispersant together with an acid-resistant or release-suppressing substance.

CONSTITUTION: When a biologically active substance such as corticosteroid is compounded in solid dispersant together with an acid resistant or release-suppressing substance to produce granules for oral medicine composition targeting a prescribed part of intestines,

especially a part in the lower part of intestine. The method is suitable for granules of medicines such as a corticosteroid, a nonsteroidal antiinflammatory agent and a bismuth compound. Eudragit-S, etc., is preferably used as the acid resistant compound and eudragit-SR, etc., is preferably used as the releasing compound. The composition is especially suitable for tablets.

Source: [Legal > Area of Law - By Topic > Patent Law > Patents > U.S. Patents, European Patents, Patent Abstracts of Japan and PCT Patents](#) 

Terms: [jp 2223513](#) ([Edit Search](#))

View: Full

Date/Time: Wednesday, November 12, 2003 - 10:36 AM EST

[About LexisNexis](#) | [Terms and Conditions](#)

[Copyright](#) © 2003 LexisNexis, a division of Reed Elsevier Inc. All rights reserved.

ת. 1-10000	ת. 1-10000	ת. 1-10000
ת. 1-10000	ת. 1-10000	ת. 1-10000
ת. 1-10000	ת. 1-10000	ת. 1-10000
ת. 1-10000	ת. 1-10000	ת. 1-10000
ת. 1-10000	ת. 1-10000	ת. 1-10000

2. *प्रदर्शन* ३८

440 *A. S.*

二二

卷之三

BRITISH LIBRARY
REF ID: B.2.10.1
2011
11/11/11

120

BEST AVAILABLE COPY

1. 図表の簡単な説明

第1図は、本角形の実験用で試験した多段式油圧ブレーキ用蓄積器からのマッキントッシュ。

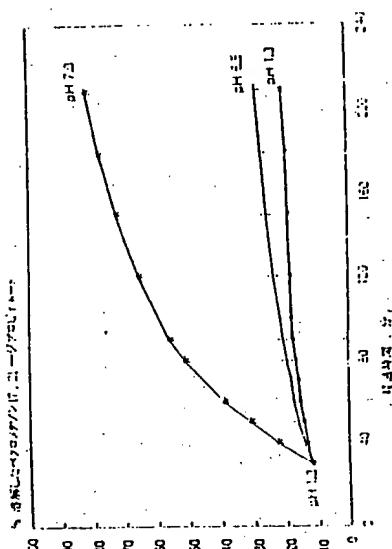
第2図は、マッキントッシュの蓄積器を示すものである。

第3図は、本角形の他の実験用で試験した多段式油圧ブレーキ用蓄積器からのマッキントッシュ。

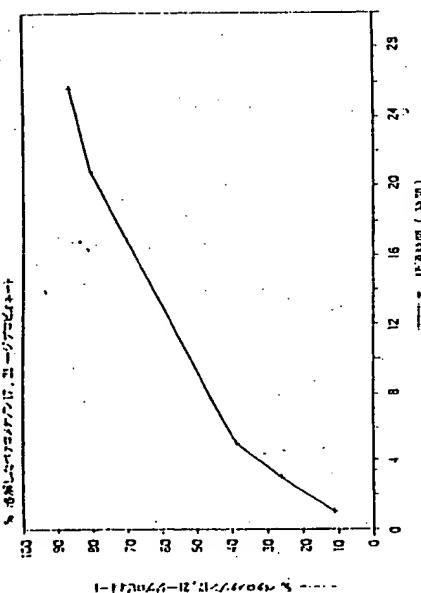
第4図は、本角形の他の実験用で試験した多段式油圧ブレーキ用蓄積器からのマッキントッシュ。

第5図は、本角形の他の実験用で試験した多段式油圧ブレーキ用蓄積器からのマッキントッシュ。

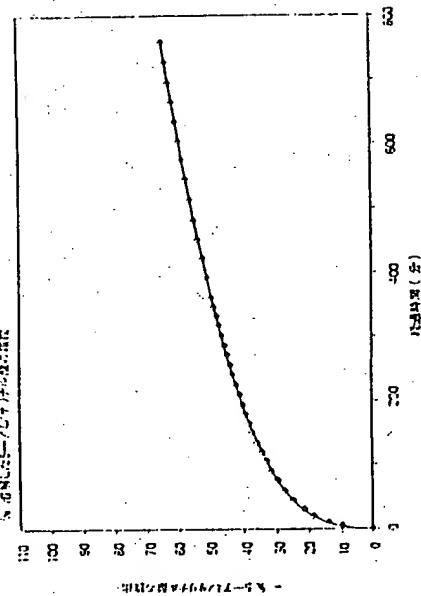
第1図



第2図



第3図



BEST AVAILABLE COPY

日本特許庁 (JP) 公開特許公報
公開特許公報 (A) 平2-223513

Int. Cl.¹
A 61 K 9/16
9/22
31/29

識別記号
K
D
7621-4C
7621-4C
7330-4C

公開 平成2年(1990)9月5日

審査請求 書類請求 請求項の数 14 (全81D)

発明の名称 多粒放出制御錠の用法成形のための粒粒
発明者 平井 伸一(1989)12月19日
優先権主張 1988年12月20日(欧州特許機構(EPO)EP88202983.8)
明細書
発明者 サン ウィレム フレーネンダール
エドアルデス フォルク
出願人 キスト ブロカデス ナームローゼ フエン
ノートチャップ
代理人 弁理士 中村 信 外7名
最終的に被る

用法

- 発明の名称 多粒放出制御錠の用法成形のための粒粒
- 背景技術の説明
 - 生物学的に活性な内質を、酸性又は非酸性胃液中に、崩れ易、崩壊後又は溶解、溶解後を用いて分散させることからなる即ち分散性の概念を基礎とする多粒放出制御錠の用法成形のための技術の異なる方法において、前記分散性を固定する前に、其の内質を水不溶性粒子と混合し、その後、其混合物を当該分散性で用いられた崩れ易性によりさらに加工することを目的とする方法。
 - 固体分散体中の生物学的に活性な内質と、酸性及び/又は非酸性胃液成形を含む多粒放出制御錠の用法成形のための崩れ易性において、内質分散体が水不溶性粒子と混合されてからことを特徴とする技術。
 - 前記生物学的に活性な内質がカルボキシメチルでであることを特徴とする前記崩壊性の粒粒

- 前記カルボキシメチルがベタロメチル
1,2-ヒドロビニルートであることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記生物学的に活性な内質がカルボキシメチル
酸性成形であることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記崩壊成形がヨーロピアノイドカル
ボキシメチルでであることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記崩壊成形がヨーロピアノイドカル
ボキシメチルでであることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記生物学的に活性な内質がビスマス
酸性成形であることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記ビスマス化合物がヨーロピアノイドカル
ボキシメチルでであることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記生物学的に活性な内質がヨーロピアノイドカル
ボキシメチルでであることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。
- 前記ヨーロピアノイドカルボキシメチルで
あることを特徴とする前記崩壊性の粒粒。

--119--

Abstract (Basic): EP 375063 A

A granulate for multi particulate controlled release oral compsns, comprises a biologically active substance in solid dispersion with an acid-resistant and/or release limiting cpd., and is characterised in that the solid dispersion is mixed with water-insoluble carrier particles.

USE/ADVANTAGE - Multi particulate dosage forms are superior to single unit tablets in that the gastric emptying of the latter tends to be slow and erratic, esp. for a full stomach. The present compsn. also do not suffer from the disadvantages of known similar compsns. In which solid dispersions of the acid-resistant type are deposited on a water-soluble inert core, which are produced by a cumbersome method and which are not suitable for solid dispersions of the release-limiting (pH-independently type. The biologically active substance is pref. a cortico steroid, a non-steroidal anti-inflammatory agent or a bismuth cpd., esp. beclomethasone 17,21-dipronionate, 5- or 4-aminosalicylic

BEST AVAILABLE COPY

登録番号 2-223513(2)

1項に記載の通り。

9) 前記水不溶性樹脂が溶媒溶解されると新たに活性を示す溶媒溶解～剝離の反応が1項に記載の通り。

10) 溶媒溶解の過程の平均活性が0.1%未満であることを示す溶媒溶解～剝離の反応が1項に記載の通り。

11) 溶媒溶解～剝離の反応が1項に記載された結果を示す多孔性樹脂の多孔生成物。

12) 構成であることを示す溶媒溶解～剝離の多孔生成物。

2項の構成を説明

(多孔生成物)

本発明は、樹脂の既定の部分、特に樹脂の下層部分を目的とした生物学的に活性な樹脂を示す多孔生成物 (porous release polymer) 及びその製法。

(既定活性及び多孔生成物の構成)

既定活性成分 (シアル酸カルゴン酸多孔生成物の形態) の有効生成成分が樹脂を目的としている場合、通常その有効生成成分に一層又は多層の剥離層又は接着層 (adhesive-release) ライヤーが併記される。現在、そのようなコートィングに使用されるものとして、多孔の均一及び混合均一層が用いられている。コートィング層は通常多孔生成物には、治療学的に有効な活性を示す多孔生成物を、剥離性ポリマー及び多孔生成物を含む一つの層でコートィングすることが記載されている。多孔コートィングは、本明細書 1, 101, 334号明細書に記載されており、これに

よると、被覆含有項が通常解説アルカリ性界面活性剤及び外側のアルカリ性解説性界面活性剤で層にコートィングされる。實際には、このコートィングされた製剤は、しばしば脂溶性がない上、製剤が固形である。従って、固形剤の改良が必要となる。

有効生成成分を被覆剤の上でコートィングする方法に代わる別の方法として、被覆剤 (release modifier) 層中に有効生成成分を固体分散 (solid dispersion) させる方法を用いる方法がある。固体分散は、明らかに単純な複数の混合とは異別されるものであり、溶融法 (melting method)、溶媒法 (solvent method)、又は溶融-溶媒法 (melting-solvent method) により製造された固形状態の不溶性試薬層中に上層以上の有効生成成分を分散することと定義される (U.S. Ford, Pharm. Acta. Ind., 57, 1986, 69)。固体分散の概念は、E. Sekinechi and S. Ohno (Chem. Pharm. Bull., 3, 1261, 1965) により、本発明に近い実際の生物活性性を示す活性剤層中に分散されることにより改良するため導入さ

れた。これに続く出版物のうち今日までのものの大半は、そのような層が保護された生成物に用いる。しかし、同様の概念が持続性 (extended release) 生成物にも適用されることが報道されている。一つの層が有効成分を一層又は多層に公算に記載されており、これには樹脂で溶解することが意図されており、回転コートィングのようないずれかの方法で被覆剤、及び樹脂層上の被覆層が分子化合物、例えばメタクリル酸とメタクリル酸アセテートとのコポリマーを含む多孔質の固体剤が開示されている。これは、回転をもつて樹脂層を溶解し、溶液を供給し、そして生じた樹脂を前進化することにより製造される。所定の反応の範囲内にある粒子のみが使用され、従って当然ながら脂溶性の層がある。その上、これらの粒子をさらに被覆層に加えする場合、まずそれを考慮しなくてはならず、この方法の途中ににおいて固体分散層のガラス相コンシスチナーに影響を与える危険性があり、従って、剥離性の目的を損なう。

BEST AVAILABLE COPY

となるが、この方法は抽出抑制剤 (extract inhibitor) と呼ばれる他の固体分離には適しない。

(抽出を解消するための手段)

本発明において、水不溶性の固体粒子が本発明の方法を有しないこと、及多段操作回路成形方法にて、生物活性な化合物が抽出性又は抽出抑制性化合物と共に固体分離中に混合されている多段操作回路成形の方法の種類を、其固体分離体を水不溶性固体粒子と混合することにより、抽出抑制的且つ効率的に解消しうることが見出された。

水不溶性固体粒子を使用する場合、それらの粒子は、固体分離上に固体を直接的に解消しうることなく、固形化する前に分離体を簡単に混合できる。完全な混合層が固形化した後、さらに当該固体分離で用いられている混合方法により、例えばミキシングシャーフ又は押出しにより固体に加えられる。

本発明による方法は、耐抽出抑制剤及び抽出抑制剤の両方に適用されるので、非常に適用性が広い。本方法は、水不溶性固体粒子と分離体とを

既に混合するだけなので、特別な効果がいるらず、また、粒子の形状及び多孔性が不均一なので直ちに直接に圧縮できるため、非常に効率が良い。

従って、本発明は固体分離の概念を基礎とする多段操作回路成形のための手段を提供する方法を復活し、生物学的に活性な物質を、溶解法、溶出法又は溶解-溶解法により耐抽出性又は抽出抑制性に分離し、得られた分離体が固形化する前に、その分離体を水不溶性固体粒子と混合し、次いで得られた完全な混合物を当該技術分野で知られている通常方法によりさらに加工する。

一本筋筋は、耐抽出性及び又は抽出抑制化合物と共に固体分離中に生物学的に活性な物質を含む、その固体分離体が水不溶性固体粒子と混合されていることを特徴とする多段操作回路成形用の手段をも提供する。

本発明の多段操作回路成形のための手段には、原則的には、生物学的に活性なあらゆる化合物、特に酸又は消化酵素に生物学的に活性な化合物、例えば溶出抑制剤 (ペプチド等)、及び蛋白質等が用いられる。

本発明による方法は、耐抽出抑制剤及び抽出抑制剤の両方に適用されるので、非常に適用性が広い。本方法は、水不溶性固体粒子と分離体とを

既に混合しうるが、本発明の主な用途は既に特徴的に作用することが想定される化合物にあることは理解される。前者の例は、コルチコステロイド及び非ステロイド抗炎薬化合物、特にペクタノタゾン (P, 2-ヒドロビオキート及び 2-ヒドロアセチルアセトニド) 及びそれらの衍生物である。他の例は、ビスマス化合物、特にカリウムビスマスサブシテートである。又同様はそれ以上の生物学的に活性な化合物を本発明による方法に混合することもできることは理解されるであろう。

本発明による方法に使用される耐抽出性及び抽出抑制化合物は、当該技術分野で技術的のために知られた化合物の上位項又はそれらの組み合せりとしてもよい。公知の耐抽出性化合物の例は、ボリノクタリート、特にユードクタリート (EDTA) 1,4-ジカルボン酸の名前で知られているもの、ヒドロキシプロピルメチルヒドロキスフルарат、カルボニルアセチートフルарат、カルボリースピリオートトリカルコート、カルボニルカルボンフルарат、及

る。操作時間が長いと、操作員は操作を怠る。
操作の両方に亘りて、操作員の操作能率が低いと、
操作員であるものに付し、操作で疲労感が生じる。
アルゴニウムの操作負担時間は、操作者が一連の
操作を繰り返し、不規則となる。また、操作の
範囲には、シングルスカルト操作を組む操作の
場合がある。

従つて、本発明は、本発明の機能を全部もつて
並用可能の構成と成る、片に接觸をも提供する
構成により本発明を実現する。

卷之三

100%の乳酸性エードラジットを、
219.5%のノナレンクリオラミドと210.5%の
9.6%エタノールとの混合物に溶解した。その後、
15%のペタロノタブンジ、21-ジブリビド
エトートを上記エードラジット-S溶液に溶解し、そ
してこの溶液を、20.5%の水不溶性樹脂と混合
後、102℃、オクシドミキサー中でゆっくり
(5分間)溶解し、十分間蒸らし60時間で作
成した。完全な混合物を50%で1時間部分的

1

と日用品なしが選択された。混合飼育でクロマタソン17.21-グリプロビオネットに日用品なしが選択され、21-セビオネットに日用品なしが選択を示したのにに対し、両種分離群は23.0セビまで選択を示さなかつた。植枝中のベタロマタソン17.21-グリプロビオネットの生存率は、HPLCで調べたところ、クロマタソンであった。

足指徑

実験例2
 前実験であるコリドン (Collidon)-CL 及びアゼル (Acerol) 1% PEG 1022, 各々 2.8 ml の量で、実験例1の量は 5.0 ml に追加し、10 分間混合した。併せて、前実験であるスチアリン酸アガキシウム 5.5 ml を追加し、さらに 2 分間混合した。その後、得られた液体をエクセントリープレス (excenter press) 以降対角面に入れ、直径が 1.0 cm であり、硬度が 9~11 KPa であり、及び崩壊時間 (崩壊への) が 0.1 N の HCl 1 ml 中、アセトセトエタノール 1:5 分間である四重層剤を製造した。此时は上層から 1.12.3 cm の重層であり、下層のベクロノクサン 1.7, 2.1 ピリビリヌート及び 2.0 ml のスクードリジット 3-

10/11/1990 10:11:33 AM 10/11/1990 10:11:33 AM 1251

直径, mm	0.3
≤1000	4.6
1000~3000	12.1
3000~5000	33.7
5000~7000	22.1
7000~20000	12.1
>20000	12.1

• 88 •

これららの結果の結果を表すと表-III によれば
で、1.5%の水で調和する操作条件を用いて測定
した。1kgの試料は0.1kgのHClと2kgのセラミ
クロガル1,000g (HCl 3%) からなる試料1.0g
瓶中に入れ、30分後、5kg 15%の氷温3.0kg
の2.0%のNaOH-12H₂Oを添加することにより
pHを5.5-7.0に上げ、水で5.000mlにし、その
後、測定瓶へ、既述の4%のHCl水は6.0mlの
HClを用いて正確に合わせた。算定された時間に
取った液体の試料中のペクリノリゾン1.71
ラブリビオドードを抽出した。これにより、約
1.0%のジン酸鉄酸と2.24%のヒドロクリガル
1,000g中のセラミクロガルのペクリノリゾン1.71
ラブリビオドードを抽出として、HCl水
を用いて抽出した。結果は、表-IV に示すよ
うな結果を示している。

卷之三

1952年8月23日
蘇聯蘇聯化合物研究所
蘇聯蘇聯化合物研究所

BEST AVAILABLE COPY

2.0 5.0
試験により、固体引張体の材料が、同量濃度
のベタブロタブン17、21-ジプロピオネート
高濃度ペタブロタブン17、21-ジプロピオネート
の重複混成の組合せとは異なることが証明された。混合物がベタブ
ロタブン17、21-ジプロピオネートに供給物
質として有する強度を示したのに對し、
同量分量は2.0でして強度を示さなかった。
同量中のペタブロタブン17、21-ジプロピ
オネートの含有量は、計算して得られたところ、
0.174%であった。

実験例1

被験物であるコリドン-61、及びアゼル酸11
を各々2.5%の量で、実験例3の被験物と同様
に混合し、10分間混合した。続いて、被験
物にスルファン酸アミノシウムを2%を添加し、
さらに2分間混合した。その後、得られた糊をテ
トロクターブレス材料製造機に入れ、首筋が2.5
mmあり、周度が5~7Kgであり、重複時間(周
りへの)が0.15秒の状態で、3~5分

1.9

間である両用材料を製造した。被験物の1割当たり
の量は1.17gであり、3枚のベタブロタブン
17、21-ジプロピオネート及び26枚のスー
ドラックド-61を含有していた。

これらの被験物の被験量を、400gのビーカーの
中の300gのPBTのリン酸鉄糊と1%のヒト
アクリゴール1000g中で試験した。マグネチ
ックスター-7は6.000mmの強度を有する。
異なる時間に取った被験物の試験中の中のペタブ
ロタブン17、21-ジプロピオネートを抽出し
た。これにより、PBTのリン酸鉄糊と26枚の
ヒトアクリゴール1000g中の6.000mmのベタ
ブロタブン17、21-ジプロピオネートを標準
として、JELLC用いて定量した。結果は第
2回に示すように、明らかに特異性の結果を示
している。

実験例2

被験物即ちセルロース7.5g及び水酸化セ
シウム7.5gを117.5gのスチレンタリコイド
中に溶解した。その後、5.000gのスチレンタリコイ

2.0

ド糊を上記糊に取りし、そしてこの分量直
接ベタブロタブン17、21-ジプロピオネート
に2.5%に2分間で添加し、1割
当たり6.000mmで作成された。続いて、完全な
混合物を2.0gの糊に選した。得られた糊を
5.00~6.00gで12時間糊層になるまで放置し
た。

これらの被験物の被験量を、USP-IIIにより、
3.7gで、複数羽を1.00gずつで同様に試
験した。5.55gの被験物を100.0gのPBTの
中のペタブロタブンに入れ、これに0.15gのブルリニ
ック(FLUOROCOP 60)を添加した。連続的なフロー
ランジングシステムを備えた分光器を用いて
3.26mmにおける吸収を12時間以下の間隔で
測定した。5-アミノ-4-リチル糊含有量を、
既に5.0gのブルリニック糊を含有するPBTの
中のペタブロタブンの5-アミノ-4-リチル糊を6.00g
糊を標準とした吸光度を用いて計算した。

結果は、第2回に示すように被験物が特異性
の結果を明らかに示している。

2.1

2.2